

경구용 당뇨병치료제

글루코닐정
(메트포르민염산염)

GLUCONIL[®] Tab.
(Metformin HCl)

본 제제의 주성분인 메트포르민염산염(Metformin HCl : B. P.)은 화학 구조상 Biguanide 유도체로서 지금까지 소개되어 있는 Sulphonylurea 유도체 약물의 혈당(Blood Sugar) 조절작용과는 전혀 다른 기전을 갖습니다.

본 제제의 정확한 작용기전은 아직 규명되어 있지 않지만 혈당의 말초흡수를 증가시켜 외인성, 내인성 인슐린의 생리학적 효율을 증가시켜 주는 작용이 있다고 믿고 있습니다.

또한 본 제제의 경구용 당뇨병 치료제에서 흔히 나타나는 유산 산증(Lactic acidosis) 및 케톤혈증(Ketonaemia) 등 당뇨병 치료시 야기되어질 수 있는 중증부작용이 거의 보편적 바 없으며, 여러 작용 자체가 직접적인 저혈당 작용에 관여하지 않아 단일투여시 저혈당증(Hypoglycemic Syndrome)을 일으키지 않습니다. 따라서 본 제제는 모든 종류의 당뇨병 치료에 단일요법 혹은 병용요법으로 인슐린 또는 Sulphonylurea계 약제와 병용하여 사용할 수 있는 경구용 당뇨병 치료제입니다.

[성분·함량]

1정 중 메트포르민염산염(B. P.) 500mg

[성상]

백색의 필름 코팅정제

[약리작용 및 특징]

- 1) 본 제제는 임상시험결과 Glucose의 말초흡수를 증가시켜 외인성, 내인성 인슐린의 생리학적 효율을 증가시켜 줄 수 있다.
- 2) 본 제제는 혈당조절에 직접 관여하지 않기 때문에 단독 투여했을 때는 당뇨병성혼수(Diabeticcoma)를 야기시킬 수 있는 저혈당증(Hypoglycemic Syndrome)을 나타내지 않을 뿐만 아니라, 정상인의 혈당을 저하시키지 않습니다.
- 3) 본 제제는 인슐린의 효과보다는 약하지만 상당한 Antiketogenic 효과를 갖고 있기 때문에 투여시 Ketosis(Acetonaemia, Ketonaemia)를 일으키지 않습니다.
- 4) 본 제제는 다른 Biguanide(ex Phenformin) 유도체와는 달리 비혈성성 포도당 대사에 영향을 미치지 않기 때문에 중증 유산혈증(Lactic Acidosis)을 일으키지 않습니다.

[효능·효과]

- 식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 환자의 치료, 특히, 과체중인 당뇨병 환자
- 성인에서 이 약은 단독요법 또는 다른 경구용 혈당강화제나 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.
 - 10세미상의 소아 및 성장이 청소년에서 이 약은 단독요법 또는 인슐린과 병용하여 사용할 수 있다.

[용법·용량]

- 성인
- 투여 요량은 개인별로 약물효과와 내약성을 근거로 결정되어야 하며, 1일 추천 최대 용량을 초과하지 않아야 한다.
- 이 약은 위장관계 이상반응을 감소시키고 적절한 혈당조절에 필요한 최소용량을 확인하기 위하여 반드시 저용량으로 투여를 시작해야 하며, 1일 2-3회, 1회 500mg을 식사와 함께 투약한다. 용량의 증가는 매주 500mg씩 점차적으로 증량하며, 2000mg까지 투약할 경우는 보통 1일 2회 아침, 저녁으로 분할하여 투약한다. 2000mg을 초과하는 경우에는 1일 3회로 나누어 식사와 함께 투약하고 1일 최대용량은 2500mg이다.
- 투약 개시 및 용량 조절 시 이 약에 대한 치료반응을 측정하고 최소 유효용량을 확인하기 위하여 투약 시 혈당을 측정해야 한다. 혈당 당화 혈색소 농도를 약 3개월 간격으로 측정하여야 한다.
- 이 약의 치료 목표는 단일요법으로 투여하거나, 설폰요소제 또는 인슐린과 병용투여 시, 최소 유효용량으로 투여하여 공복 시 혈당과 혈중 당화 혈색소 농도를 정상 수준 혹은 정상과 가까운 수준으로 감소시키는 것이다.
- 일반적으로 식사요법만으로 혈당이 조절되던 환자가 일시적으로 혈당이 조절되지 않을 경우, 이 약을 단기간 투여하는 것으로도 충분한 효과를 얻을 수 있다.
- 소아 및 성장이 청소년
- 이 약은 10세 이상의 소아 또는 성장이 청소년에 사용할 수 있다.
- 일반적인 개시용량은 1일 500 밀리그램이며 식사 중 또는 식사 종료 후 투약한다.
- 일주일 후에 혈당 수치를 측정하여 용량을 조절해야 한다. 위장관계 부작용은 점진적인 용량 증가로 개선될 수 있다. 1일 최대용량은 2000mg이며, 해당 투여량을 2-3회로 나누어 투약한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.
2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.
 - 1) 실험결과 허혈(속), 급성심장장애와 패혈증과 같은 상태에서 야기될 수 있는 신장질환이나 신기능부전(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자
 - 2) 약물치료에 필요한 영양성분 섭취 환자
 - 3) 방사선 요도 조영검사를 정맥내 투여하는 검사에 : 정맥요도조영술, 정맥관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등을 받은 환자(금속신장관을 일일 수 있을 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
 - 4) 이 약 또는 비구아니드류 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
 - 5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그정지 않은 당뇨병성케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자제 1형 당뇨병과 당뇨병성케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
 - 6) 중증간염증 또는 중증 위산성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 수술 과정의 경우(예:음식과 수액의 섭취에 제한이 있는) 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 수술 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
 - 7) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
 - 8) 간 기능장애(노산간) 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.). 폐경, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취

- 자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 9) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
 3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
 - (유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.)
 - 1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
 - 2) 격렬한 근육운동
 - 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
 4. 이상반응
 - 1) 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 이 약이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유효한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 작이 높아지는 전혈질 불균형과 젖산/피루브산의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 이 약이 유산산증의 원인으로 여겨지는 경우, 이 약의 혈중농도는 일반적으로 5mg/L을 초과하는 것으로 나타난다.

이 약을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 이 약은 젖산소중, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 이 약이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로 이 약을 투여 받는 동안 금·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사선 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 자은저하, 저혈압과 저항성식욕부진증이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 의심의 축적증상을 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 이 약의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자의 공복 시 장벽 혈당의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이 아닌 경우, 유산산증이 입박했다든 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지난치 유색활동 또는 감제를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이나 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(약초한 혈액학적 조건에서 170mL/분(에 이르는 청소율), 산중을 정산화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

- 2) 소화기계 : 위장관계 증상(설사, 구토, 구토, 복부팽만, 식욕부진, 소화불량, 변비, 복통)은 이 약 투여 시 나타나는 가장 일반적인 반응이며, 특히 치료의 초기에는 위약 투여군에 비해 이 약 치료를 군에 약 30% 정도 빈번하게 발생한다. 이러한 증상은 일반적으로 일시적이며, 치료를 계속하는 동안 자연적으로 사라진다. 때때로, 일시적인 용량감소가 유용할 수 있다. 임상 시험에서는 약 4%의 환자가 위장관계 반응으로 이 약을 중지하였다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 이 약을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건에서는 일시적으로 중지하여야 한다.
- 이 약에 안정화되어 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.
- 3) 감각기계 : 치료초기 동안, 약 3%의 환자가 불쾌하거나 급속한 미각을 호소하나, 보통 점차 소실된다.
- 4) 피부 : 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.
- 5) 혈액계 : 드물게 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있다. 23주 동안의 대조임상시험에서 이 약 단독요법 약 9%환자와 이 약과 설폰요소 병용 요법의 약 6%의 환자에서 무중상으로 혈청 비타민 B12가 증가하여 감소하였으나 혈청 엷산 농도는 유의적으로 감소하지 않았다. 하지만 신경병증의 빈도는 증가되지 않고, 52일의 저대적여성 빈혈이 이 약 투여와 관련하여 보고되었다(미국의 임상시험등본은 없었음). 따라서 혈청 B12를 적절하게 모니터링하거나, 정기적으로 비경구적인 B12 보충을 고려해야 한다.
- 6) 간장 : 때때로 간기능 이상이 나타날 수 있다.
- 7) 저혈당 : 드물게 중증의 저혈당 저혈당을 일으킬 수 있다.
- 8) 소아에서의 이상반응 : 소규모 소아 코호트인 10~16세 연령의 환자에 1년동안 메트포르민을 투여한 임상시험 뿐만 아니라 발표된 그리고 시판 후 조사결과에서 보고된 이상반응은 그 특성 및 심각도 측면에서 성인에서 보고된 이상반응과 유사하다.
5. 일반적 주의
 - 1) 신기능에 대한 모니터링 : 이 약은 대부분 신장으로 배설되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 나이에 따른 정상 상한치 이상의 혈청 크레아티닌 값은 환자는 이 약을 투여하면 안 된다. 고령자에 있어 노하는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 최대용량으로 설정하지 않는다.
 - 이 약은 치료 시작 전과 그 후 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 하여 정상인지 확인하여야 한다. 신기능 부전의 발현이 예상되는 환자는 신기능을 좀 더 자주 평가하고 신기능 부전의 징후가 있을 때에는 이 약의 투여를 중지한다.
 - 2) 당뇨병 유산산증 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 대장염, 위장, 요양양성 등 당뇨병 유산산증(신성 당뇨병, 노인성 당뇨병 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 경우 유의하다.
 - 3) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요 없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 약과, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 약해 되거나 불충분해진 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 경우 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
 - 4) 저산소성 상태 : 어떤 원인에 의한 실험관계 허혈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소성으로 특징지어지는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.

5) 알코올 섭취: 알코올은 췌산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 중대시키고 유산산증의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 금주는 반드시 엄격한 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.

6) 비타민 B₁₂: 29주 동안 지속된 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전 검사 결과 정상 범위인 B₁₂ 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B₁₂-내부인과 복합제제 B₁₂ 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 이 약의 투여 중이나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B₁₂나 칼슘 섭취 또는 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B₁₂ 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2-3년 간격으로 정기적인 혈액 비타민 B₁₂ 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.

7) 조절된 당뇨병 환자의 변화: 전이 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 불편감이 나타나지 않고 잘 정의된 결과는 전원이 발현되면 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈당 조절, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면 혈당 pH, 젖산, 피루브산염과 이 약의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태로도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한 조치를 취한다.

8) 저혈당: 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 이 약을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으며, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강화제(설폰요소, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생할 수 있다. 특히, 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형한 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고통, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 이 약의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설명(자율)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보스, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.

9) 혈당조절의 실패: 어떤 당뇨병 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 이 약을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 이 약은 금식 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강화제의 효과는 많은 환자에서 있어 일정 기간 후에는 저혈당의 위험의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에 일어나는 이러한 현상은 2차 실패로 알려져 있고, 초기 치료 기간동안 약물이 효과가 없는 1차 실패와는 구별된다. 이 약과 설폰요소 요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.

10) 특정 직업의 환자: 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연된 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의를 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히 알려주어야 한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대해 다른 치료방법의 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식이요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.

유산산증의 위험, 고혈당과 관련된 증상은 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의뢰인에게 알리도록 하여야 한다. 환자에게 이 약을 투여하는 동안 금주는 반드시 엄격한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.

이 약과 경구 설폰요소와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 이 약 단독으로는 보통 금식 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.

12) 경구혈당강화제의 투여는 식사 당도 보충이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 실험관제 사람들의 증가와 관련 있다고 보고 되었다. 이러한 증가는 제 2형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기인한다. 5-8년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨루마이드(1.5g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜툴린(100mg/day)을 투여받은 환자는 실험관제 사람들이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5 배라고 UGDP는 보고하였으므로, 이 두 투여군의 투여중단을 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다.

환자에게 이 약과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설폰요소계 중 하나의 약물(톨루마이드)과 비아나이드계 중 하나(펜툴린)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련없는 혈당강화제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

13) 모든 당뇨병 치료의 반응은, 정상적인 범위 수치를 감시하지 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링한다. 혈당 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용될 수 있다. 따라서 혈당과 혈색소 모두 모니터링될 여야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.

14) 초기의 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 이 약으로 치료 중 저대혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B₁₂ 결핍 가능성을 확인해야 한다.

15) 소아 및 성장기 청소년
메트포르민의 투여를 시작하여 앞서 환자가 2형 당뇨병병인에 대해 확인해야 한다. 1년 간 지속된 대조 임상시험에서 메트포르민이 성장 및 성적 성숙에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌으나 이러한 특정 포인트에 대한 장기 시험결과는 없다. 따라서 소아, 특히 사춘기 이전의 소아를 이 약으로 치료할 때 이러한 파라미터에 미치는 메트포르민의 영향을 주의 깊게 관찰할 것을 권장한다.

10-12세 연령의 소아
소아 및 성장기 청소년에 대한 대조 임상시험에 단 15명의 10-12세 연령의 소아가 참여했다. 비록 12세 이하의 소아에서 메트포르민의 유효성 및 안전성은 12세 이상의 소아에서의 유효성 및 안전성과 차이가 없으나 10-12세 연령의 소아에 메트포르민을 처방할 때 특별한 주의를 기울일 것을 권장한다.

6. 상호작용

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강화 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강화 작용을 증강시키는 약제

- 인슐린제제, 설폰요소계 및 설폰요소계 약제, α-글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β-차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 혈당강화 작용을 감약시키는 약제

- 에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아치과 기타 이노제, 피라진티딘, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 금식 알코올을 증독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간기능 저하
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 병용을 피해야 한다.

3) 요도 표지 조영제: 신부전은 요도에서 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요도 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.

4) 글리부라이드: 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약을 동태학적 또는 약을 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 C_{max}가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 있다. 이 연구에서 단회투여와 이 약의 혈당 농도와 약을 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이전 상호작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.

5) 프로세미드: 건강한 사람에서 단회투여 시 이 약과 프로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동태학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 프로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈당농도를 증가시키며, 혈당 C_{max}를 22%, 혈당 AUC를 15% 감소시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 프로세미드의 C_{max}와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 프로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 프로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.

6) 니페디핀: 건강한 건강한 자원자에서 단회투여 시 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과 병용 투여가 혈당 및 이 약의 C_{max}와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 용량 배설을 증가시킨다. 혈당과 반감기는 영향을 받지 않는다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 미치지 않는다.

7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 영향을 현저하게 변화시키는 약을 아가하거나 신세뇨관 분비로 배설되는 약은 약들과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물: 이온적으로 신장 세뇨관 분비로 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아미노글리코사이드, 디곡신, 모로핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀸, 라니티딘, 트리타메프, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 정경로에서 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 신기능에 대한 단회 및 다회 투여 시에 관찰된 이 약과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈당농도와 전체 혈당중량을 60% 감소시키고, 혈당과 전혈중의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약을 동태학에 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이온적으로 신기능(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여하는 환자는, 자세한 모니터링과 이 약과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조정이 추천된다.

8) 기타: 건강한 자원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동태학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.
이 약이 혈당 단맥질과 결합하는 것은 무시해도 볼 정도이므로, 혈당 단맥질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베나시드와 같이 단맥질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

9. 임부에 대한 투여

임신예정자거나 임신 중인 당뇨병 환자에 메트포르민을 투여해서는 안 된다. 반면에 혈당을 가능한 한 정상치로 유지하기 위해 인슐린을 투여해야 하며 이를 통해 비정상적인 혈당 수치로 인한 위험을 최소화할 수 있다. 최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.

8. 소아에 대한 투여
1년동안 10-16세 소아 당뇨병 환자에 대한 대조 임상시험에서는 성인에서 보여지는 것과 유사한 혈당조절 효과를 보았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없는 임상보고가 있으나, 이 약의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 이 약은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 간: 신기능 감소(신기능의 저하 시는 췌산의 대사는 떨어지 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 이 약은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여의 처리

이 약을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투여된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 즉각적인 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 기타

1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.

2) 장기간 발달시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발생성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 암에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다. 복귀돌연변이시험(S. typhimurium), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상 시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.

암·수 랫트의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적에 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

【저장방법】 실온보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 30정, 100정, 1000정

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 유통과정에서 사용기한 또는 유효기간이 경과되었거나 변질, 변색, 오일, 손상된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
이 제품출시처 작성일자(한국에 출시) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.celltronph.com) 또는 문헌자료(개별전화 02-2216-3611(내선3))에서 확인하실 수 있습니다.
공정: 충북 진천군 이월면 사곡리 588-2